Aus der Frauenklinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Siebke.

Über die Beeinflussung des Fettgehaltes der Leber bei kastrierten und hormonbehandelten Ratten.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 15. Januar 1938

von

Joseph Hurvitz
aus New York, N. Y., USA.

Bonn 1938.
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. Rupp.

Korreferent: Professor Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Aus nachfolgender Literatur geht hervor, daß die Ansichten, ob die Kastration eine Verfettung oder Entfettung der Leber hervorruft, verschieden sind. Einige Autoren meinen, daß bei Einwirkung des HVL-Hormons, das durch die Kastration verstärkt werden soll, eine Entfettung der Leber eintritt.

Es ist bekannt, daß der Hypophysenvorderlappen (HVL) sich nach Keimdrüsenausfall verändert. Bei kastrierten Frauen fanden Kon, Kolde und Rössle eine Vergrößerung der Hypophyse mit einer Änderung der histologischen Zusammensetzung des Vorderlappens. Röntgenologisch und auch postmortal gelang der Nachweis einer Hyperplasie der Hypophyse bei menschlichen Kastraten (Tandler und Gross). Heute ist sicher, daß die Kastration Veränderungen der Hypophyse auslöst und zwar ähnlich wie in der Schwangerschaft, nämlich Vergrösserungen des HVL's mit Wucherungen von Zellgruppen. Es hat sich auch herausgestellt, daß nach der Kastration eine erhöhte Ausscheidung des Faktors A, niemals dagegen von Faktor B erfolgt! Anselmino und Hoffmann haben die Hypophysen von Ratten auf operativem Wege entfernt und dabei beobachtet, daß unter anderem die Keimdrüsen einer hochgradigen Atrophie verfallen, die sich nicht mit Prolan-Behandlung aufheben läßt. Jedoch ist es ihnen gelungen, durch Zufuhr von Drüsenextrakten aus dem Vorderlappen die atrophischen Keimdrüsen wieder zu normaler Größe und normalem Aussehen zu bringen.

Nach Versuchen mit infantilen Mäusen und auch klinischen Beobachtungen hat Zondek den Schluß gezogen, das Vorkommen des Prolan bei einer Reihe von klimakterischen Frauen sei ein Beweis dafür, daß der Faktor A doch nicht in ursächlichem Zusammenhang mit dem Aufhören der Ovarialfunktion stehe. Diesen Einwand hat er belegt durch Beobachtungen und Untersuchungen bei Kastrierten. Bei 12 kastrierten Frauen konnte 9mal bewiesen werden, daß der Faktor A

schon 10 Tage nach der Kastration im Harn auftrat, jahrelang nach der Kastration nachweisbar blieb, sicher jedenfalls mehrere Monate nach dem Eingriff. Erwähnenswert ist dabei, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen der operativen Kastration und der Röntgenkastration bestand, da bei letzterer trotz der Amenorrhoe die Reaktion (Ausscheidung des Faktors A) in den ersten Monaten noch negativ war. Er erklärte, daß die HVL-Hormone die übergeordneten Sexualhormone wären. Faktor A bringt den Follikel zur Reifung und löst die Bildung des Follikulins aus. Wenn im Klimakterium oder sicherer noch bei der Kastration die Funktion des Ovars fortfällt, wenn also der Faktor A keinen Angriffspunkt für seine Wirkung hat, so ist leicht vorstellbar, daß der Faktor A mehr oder weniger zwecklos produziert und dann vom Körper durch den Harn ausgeschieden wird. Das Ovarium, bzw. der Hoden, üben ihrerseits einen hemmenden Einfluß auf den HVL aus. Fällt die entsprechende Keimdrüse fort, so kann man sich demnach leicht vorstellen, daß der jetzt befreite, ungezügelte HVL seine Hormone vermehrt produziert, die vom Körper im Harn ausgeschieden werden. Auch der Amerikaner Evans teilte mit, daß Hypophysen kastrierter Tiere einen weit über die Norm hinausgehenden „Prolan"gehalt zeigten. (American Journal of Physiology 1929).

Es ist gut möglich und verständlich, daß beide Ursachen zusammenwirken, d. h. der nach der Kastration fehlende Angriffspunkt für den Faktor A und der Fortfall der Hemmung durch die Keimdrüsen.

Wir wissen, daß das Stoffwechselhormon des HVL's in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften weitgehend mit der Genitalkomponente des HVL's übereinstimmt. Doch (wie es später in dieser Arbeit gezeigt wird) ist es mit dem Prolan nicht identisch.

Bokelmann, Dieckmann, Kaufman und Scheringer haben Versuche mit weiblichen Albinoratten gemacht, wobei sich herausgestellt hat, daß nach der Kastra-

tion eine nicht unerhebliche Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Leber eintritt, nämlich, daß der absolute und relative Gehalt an Glykogen zunimmt, der relative Fettgehalt dagegen abnimmt. Eine aus sämtlichen Einzeluntersuchungen berechnete Durchschnittskurve hat einen gewissen Parallelismus zwischen der postoperativen Gewichtszunahme und der Höhe der Glykogenkonzentration aufgewiesen. Gegenüber diesen Tatsachen blieb zunächst die Frage ungeklärt, ob die Kastration allgemein zu einer Hemmung der Verbrennungsvorgänge bzw. der Verwertung der Nahrungsquelle führt, oder ob durch die Entfernung der Keimdrüsen der Kohlehydrat-Fettstoffwechsel spezifisch beeinflußt wird, wie im Sinne einer Mobilisation des Leberzuckers anzunehmen wäre. Da die Kohlehydrate die Hauptenergiequelle im Stoffwechsel sind, so würden in erster Linie die beiden obengenannten Vorgänge zur Einsparung der Kohlehydrate führen, welche dann in einer vermehrten Speicherung in der Leber zum Ausdruck kommt.

Bokelmann hat behauptet, daß die Kastration in der Regel zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen Fettsucht führt, wobei die chemische Zusammensetzung der Leber im Sinne einer Zunahme des Glykogengehalts und gleichzeitig auch dabei eine Abnahme des Fettgehalts geändert wird. Die Versuche von Rabau hatten ein anderes Ergebnis. Mehrere weiße Mäuse wurden kastriert und die Leber auf ihren Glykogengehalt untersucht. Er konnte keinen nennenswerten Unterschied zwischen dem Glykogengehalt der Kastrierten und Nichtkastrierten überhaupt festzustellen. Spritzte er dagegen den kastrierten Mäusen „Prolan“ ein, so zeigte sich in der Mehrzahl der Versuche (die bei der Veröffentlichung noch nicht abgeschlossen waren), daß das Glykogen der Leber wesentlich verringert wird. Aus der physiologischen Chemie wissen wir, daß der Fettgehalt veränderlich ist; Hari schreibt: „Bemerkenswert ist der Gegensatz, der bezüglich des Glykogen und Fettgehaltes der Leber gefunden wurde; wird in der Leber viel Glykogen abgelagert, so tritt ihr Fettgehalt zurück; um-

gekehrt findet man bei Ablagerung reichlicher Fettmengen in der Leber wenig Glykogen". Demnach wäre bei diesen Versuchen anzunehmen, daß der Fettgehalt der untersuchten Lebern auch wesentlich erhöht war.

Bei der mikroskopischen Durchsicht der Präparate fand sein Mitarbeiter, Prof. Jaffe, bei allen kastrierten nicht injizierten Kontrollmäusen eine auffällige Infiltration von Rundzellen um die Kupffer'schen Sternzellen herum. Ob diese Befunde für die Kastration typisch sind, ist noch schwer zu sagen, da eine ähnliche Infiltration der Hypophyse auch spontan beobachtet worden ist.

Fauvet untersuchte histologisch die Lebern von Tieren nach Injektionen mit Hypophysenhinterlappen-Extrakten und erklärte, daß man schon bei mittleren Dosen von „Hypophysin" eine Organschädigung beobachten könne, die dem pathologisch-anatomischen Substrat der Eklampsie völlig gleiche: u. a. Fibrinthromben-Bildung, Blutungen, degenerative Fettinfiltration und Nekrose der Leber. Laghi hat eine Reihe von Untersuchungen bei trächtigen Tieren gemacht und fand, daß die Tiere durch Einspritzung von artfremdem Eiweiß toxisch geschädigt wurden und in der Leber Veränderungen auftraten die denen bei schweren, letal verlaufenen Schwangerschaftstoxikosen ähnlich waren. Bei den Versuchstieren kam es stets nach der Eiweißbehandlung zum Abort.

Berblinger, Adachi, Baniecki und Lehmann beschrieben histologische Veränderungen des HVL's nach Kastration und Ausfall der Ovarialfunktion; die gleichen Befunde konnten auch erhoben werden, wenn den kastrierten Tieren Ovarialhormon zugeführt worden war. Daß der HVL auf Hormone anderer Drüsen reagiert, zeigte sich in Veränderung der Hypophyse bei Fällen von Thyreoaplasie nach Mc Callum, Fabian, Schilder, Schultze und Zuckermann.

Zondek stützte die Behauptungen Rabau's dadurch, daß er die Methode der Bokelmann'schen Experimente

unbrauchbar nannte. Die histo-chemische Untersuchung zur Feststellung des Fettgehalts war schon in der Frauenklinik der Charité bei hormonalen Studien des Corpus luteum verwendet worden und es hatte sich dabei herausgestellt, daß diese Methode des Fettnachweises für die Frage der Hormonfunktion nicht zu verwerten war. In der gleichen Klinik haben Kaufmann und Lehmann den Beweis erbracht, daß die histo-chemische Untersuchung auf Fett mit der chemischen Analyse des Fettes nicht übereinstimmt. Deswegen war Zondek der Ansicht, daß Bokelmann mit der histochemischen Methodik zu falschen Resultaten gekommen ist. Da die von Bokelmann im Glykogengehalt der Leber nachgewiesenen Unterschiede zwischen kastrierten und nichtkastrierten Tieren zu gering waren, bezweifelte Zondek, ob diese Unterschiede wirklich auf die Kastration zurückzuführen waren, da gerade — (wie Zondek meinte) — diese Unterschiede im Bereich der Fehlerquellen lagen.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse und in der Gewißheit, daß die chemische Methodik zur Extraktion des Leberfettes mit Schwefelaether, wie sie in der Bonner Frauenklinik und Medizinischen Poliklinik in einer Reihe von Experimenten und Arbeiten erprobt war, zuverlässig ist, haben wir diese Methode gewählt. Aber vor der genaueren Beschreibung unserer Methodik wollen wir noch die Ansichten über die Wirkung der Hypophyse im Stoffwechsel und bei der Kastration wiedergeben.

Die Funktion des HVL's ist sehr vielseitig und kompliziert. Wie alle anderen Organe des Körpers, sind auch die endokrinen Drüsen aufeinander abgestimmt, beeinflussen sich wechselseitig und reagieren überdies auf Impulse des Nervensystems sowie auf den Stoffwechsel und den Ionenhaushalt. Die Hypophyse soll die Hauptrolle bei der Umwandlung nervöser Impulse in hormonale spielen.

Schon P. Marie hat 1886 in seiner Beschreibung der Akromegalie auf den Einfluß des HVL's hingewiesen.

Cushing und Aschner haben auch eine Wirkung des HVL's auf die Keimdrüsen in Exstirpationsversuchen festgestellt. Albrieux, Buno, Engel und Moralò-Monaro haben kürzlich gefunden, daß im Corpus luteum eine Substanz vorhanden sein muß, welche an kastrierten Meerschweinchen beiderlei Geschlechts die für das männliche Hormon charakteristischen Veränderungen hervorruft.

Andere Autoren haben sogar vermutet, daß das Luteinhormon mit dem männlichen Hormon chemisch identisch sei. Albrieux, Buno, Engel und Moralò-Monaro haben männliche Ratten im Alter von mehr als zwei Monaten kastriert und für 15 Tage mit Progesteron behandelt. Am 15. Tage wurden die Tiere getötet und die Samenblasen makroskopisch untersucht. Es war jedoch keinerlei Unterschied gegenüber unbehandelten kastrierten Ratten zu sehen. Nicht einmal eine Gewichtsvermehrung hat sich dabei herausgestellt.

Die Entdeckung des Insulins hat unsere Kenntnisse vom Fettstoffwechsel in der Leber in manchen Punkten erweitert. Seit dem Nachweis Froehlich's, daß die Dystrophia adiposogenitalis auf einer Läsion des HVL's beruht, haben zahlreiche Beobachtungen und Experimente bewiesen, daß der HVL eine Bedeutung für den Stoffwechsel und besonders für den Fettstoffwechsel hat. Der Zusammenhang einer Hypophysenstörung mit einer Fettsucht vom Typ Froehlich wurde auch später von anderen Forschern bestätigt. Experimente von Cushing und Aschner, Ascoli und Legnani, Biedl, Smith, Graeser u. v. a. zeigten, daß der HVL für diese Art der Verfettung verantwortlich zu machen ist, nachdem vorher geklärt worden war, daß nach Hypophysektomien bei Hunden und Ratten eine manchmal außerordentlich starke Verfettung eintrat.

Kestner und seine Mitarbeiter fanden (1922), daß einerseits Behandlung mit Vorderlappenextrakten die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel erhöht und

anderseits bei Hunden nach Hypophysektomie sowie bei Fettsüchtigen mit Hypophysenstörungen, die spezifische-dynamische Wirkung herabgesetzt ist. Danach war man der Meinung, daß diese Verminderung der spezifisch-dynamischen Wirkung einen wichtigen pathogenischen Faktor in der Entstehung der endogenen Fettsucht darstelle. Jedoch fanden Bernstein und Falta bereits 1912, daß Vorderlappenextraktzufuhr den Grundumsatz um 5—10% senkte. Diese Beobachtung wurde von vielen anderen Autoren bestätigt (Herzbild und Fischer, Kestner, Liebesny, Koehler u. a.). Im allgemeinen beruhten alle Versuche auf Verabreichung von Drüsenextrakten, zum Teil aber auch später von „Prolan" aus Schwangerenharn. Erst kürzlich gelang es Anselmino und Hoffmann durch eine nur einmalige Injektion von 600 — 1000 mg Drüsentrockensubstanz eine vorübergehende Herabsetzung des Grundumsatzes um etwa 5—15% über mehrere Stunden zu erzielen. Bei gesunden Frauen lag der Höhepunkt der Grundumsatzerniedrigung etwa 1 Stunde nach der Injektion.

Erst 1921 gelang es Evans und Long Vorderlappenauszüge herzustellen, die eine sichere wachstumsfördernde Wirkung besaßen. Dieser Wachstumsstoff des HVL war nachweislich verschieden von der genitalwirksamen Komponente des HVL's. Damit war der Nachweis des Wachstumshormons im HVL erbracht und das Hormon wurde fortan als „Evan'sches Wachstumshormon" bezeichnet. Andere chemische und physikalische Eigenschaften des Hormons konnten nach der Entdeckung des Ascheim-Zondek-Versuches beschrieben werden und dadurch der Nachweis der genitalwirksamen Komponente des HVL's erbracht werden. Der Mechanismus der Hormonwirkung im Stoffwechsel ist noch unklar. Der Nachweis einer dritten, stoffwechselwirksamen Komponente des HVL's ist bis heute noch nicht sicher gelungen. Zondek zählte in seinem Buche: „Die Hormone des Ovars und des Hypophysenvorderlappens" (Berlin 1931) unter den HVL-

Hormonen auch ein Stoffwechselhormon auf; doch versieht er es mit einem Fragezeichen. Steppuhn erklärt, daß nach seinen Ergebnissen an Stelle des Stoffwechselhormons des HVL's zwei voneinander unabhängige Hormone zu unterscheiden sind, nämlich, ein die Blutketonkörperbildung steigerndes Fettstoffwechselhormon im Rattenblut und ein das Leberglykogen der Ratten verminderndes Kohlehydratstoffwechselhormon.

Obwohl einzelne Autoren (Atwell, Smith, Putnam u. a.) eine Beteiligung der Hypophyse an Vorgängen der Fettstoffwechselregulation und damit auch die Existenz einer echten hypophysären Fettsucht zugunsten mesencephaler Steuerungen und Störungen leugnen, überwiegen klinische und experimentelle Beweise so viel, daß man an einer gemeinsamen hypophysär-mesencephalen Fettstoffwechselfunktion und einer beherrschenden Stellung der Hypophyse im endokrinen System und Stoffwechselgeschehen nicht mehr zweifeln kann.

Die ersten ausführlichen Untersuchungen über das Vorhandensein einer spezifischen Fettstoffwechselwirkung von Hypophysenextrakten und ihren Angriffsmechanismus wurden von Raab, Coope und Chamberlain durchgeführt, blieben aber noch immer von verschiedenen Endokrinologen teilweise oder ganz unbeachtet. Die letzten Jahre haben zahlreiche Untersuchungsergebnisse über diese und verwandte Gebiete gebracht.

Wie gesagt, die ersten Beobachtungen machten Coope und Chamberlain 1925, indem sie unter Einwirkung von Hinterlappenextrakten eine beträchtliche Anreicherung der Leber mit Fett erzielten. Das wurde von mehreren Forschern bestätigt, von einzelnen abgelehnt. Das Vorderlappenpräparat „Antuitrin" ist nur in geringem Grade wirksam. Dagegen konstatierte Steppuhn nach Injektion wässeriger Vorderlappenextrakte bei Ratten eine beträchtliche Zunahme des Leberfettes. Wie Schultze nach Versuchen mit ähnlichen Extrakten berichtete, schienen große Dosen auch hier in entgegengesetztem Sinne zu wirken, und zwar verursachen wäss-

rige Vorderlappenextrakte bei nicht allzu hoher Dosierung einen Fettreichtum der Leber, höhere Dosen dagegen eine Fettarmut.

In neueren Untersuchungen konnten Kerschbaum und Raab sich überzeugen, daß die Fettstoffwechselwirkung des „Pitruitin“ weder an die vasopressorische noch an die uteruswirksame Fraktion der Hinterlappenextrakte gebunden ist; ferner, daß sich eine analoge Wirkung auch mit Extrakten aus pituitrinfreiem Vorderlappengewebe erreichen läßt. Eine Abgrenzung von den Sexualhormonen, dem Wachstumshormon, dem „Intermedin“ und dem „Fettstoffwechselhormon“ ließ sich durchführen.

Anselmino und Hoffmann meinen auch, daß an einer Stoffwechselwirkung des HVL's kein Zweifel bestehen kann und daß es naheliegend ist, hierbei an die Wirkung eines oder mehrerer besonderer Hormone zu denken. Ihr Nachweis des Stoffwechselhormons des HVL's beruht in der Wirkung auf den Acetonkörpergehalt des Blutes ausgewachsener männlicher Ratten von etwa 150 g Gewicht.

Injektionen von HVL-Extrakten bei Ratten zeigten, daß der Gehalt an Acetonkörpern im Blute der Tiere ansteigt und zwar je mehr Drüsenextrakt gegeben wurde, desto rascher und zunehmender. Diese Acetonkörperbildung hängt sicher mit einer Fettverbrennung zusammen. Mit anderen Substanzen kann man auch eine Acetonkörpererhöhung erzielen wie z. B. mit Histamin und Thyroxin. Aber es hat sich erwiesen, daß die Ratten auf Thyroxin mit einer erheblichen Acetonaemie reagieren, die einen anderen zeitlichen Verlauf hat.

Anselmino und Hoffmann haben bei ihren Forschungen über das Stoffwechselhormon des HVL's folgende Eigenschaften feststellen können:

Das Stoffwechselhormon des HVL's ist in Wasser und 50-%-igem Alkohol löslich, in Aether, Chloroform und konzentriertem Alkohol unlöslich. Da es bei der Ultrafiltration in das Ultrafiltrat übergeht, ist es nicht an Eiweiß gebunden und

besitzt eine relativ geringe Molekülgröße. Es wird durch 15 Minuten langes Erhitzen auf 60 Grad in wässeriger Lösung zerstört, ebenso durch Behandlung mit starken Säuren und Alkalien, wobei es aber Alkali besser als Säure verträgt. Letzteres ist gerade interessant, weil bekannt ist, daß die Intensität der Wirkung verschiedener Hormone von der Reaktion des Gewebes abhängig ist. Dazu berichtet Bock (Münch. Med. Wochenschr. 1936), daß das Ovarialhormon und das gonadotrope Hormon des HVL's an sauer ernährten kastrierten Mäusen wesentlich stärker wirkt als an alkalisch ernährten kastrierten Tieren.

Weiter ist das Stoffwechselhormon des HVL's ultraviolettempfindlich; durch zweistündige Bestrahlung wird die Wirksamkeit deutlich abgeschwächt. Es wird an Kieselgur adsorbiert, an Kohle, Kaolin, Talkum, Asbest, Aluminiumhydroxyd und Eisenhydroxyd dagegen nicht. Die bisher beschriebenen Eigenschaften stimmen mit den Eigenschaften der von Zondek beschriebenen genitalwirksamen Komponente des HVL's überein. Jedoch zeigten die Versuche einen 200-fachen Wirkungsunterschied, was als Beweis dafür angesprochen wurde, daß es sich um zwei verschiedene Hormone handelt.

Die Methode zum Nachweis des Stoffwechselhormons beruht, wie bereits erwähnt, auf der Steigerung des Acetonkörpergehaltes im Rattenblut. Die erzeugte Acetonaemie in den Versuchen von Anselmino und Hoffmann erreichte ihren Höhepunkt bei etwa 2—2½ Stunden und wurde zu etwa 90% von der Beta-oxybuttersäure bewirkt. Wir wissen, daß die Beta-oxybuttersäure das direkte Abbauprodukt der Fettverbrennung ist. Die vorwiegende Bildung von Beta-oxybuttersäure im Zusammenhang mit der bekannten Wirkung des Vorderlappens auf den Fettstoffwechsel weisen auf das Fett als Quelle der im Blut auftretenden Acetonkörper hin. Wegen der gesteigerten Beta-oxybuttersäurebildung ist anzunehmen, daß das Stoffwechselhormon in erster Linie für den Fettstoffwechsel Bedeutung besitzt, weil es offenbar die Fettverbren-

nung fördert. Bei Kranken mit diffusen Leberparenchymschädigungen konnte man nach zweitägiger Eiweiß- und fettarmer Kohlehydratdiät über die Norm gesteigerte Beta-oxybuttersäurewerte, als Zeichen einer Steigerung des Fettumsatzes, nachweisen.

Die genitale Fettsucht ist gekennzeichnet durch eine glykogenreiche und fettarme Leber. Dieser Befund steht im Gegensatz zur Fettleber des künstlich überernährten Organismus der Masttiere. Aus klinischen Erfahrungen wissen wir schon lange, daß der fettsüchtige Organismus nach Kohlehydratabstinenz vergleichsweise geringe Neigung zur Acetonkörperausscheidung zeigt. Diese Tatsache ist gut damit zu erklären, daß der Kohlehydratreichtum des Organismus hier vor frühzeitiger Verbrennung des Körperfettes schützt. Es ist aber noch unbekannt, ob diese Erscheinung in besonderer Beziehung zur „genitalen Fettsucht" steht und ob man auch bei einer kohlehydratreichen und fettarmen Leber diese Form der Fettsucht nach Kastration verallgemeinern kann, wenn auch manche Überlegungen dafür sprechen. Kastrierte Albinoratten wurden mit „Follikulin" behandelt und nahmen an Gewicht zu; der Glykogengehalt der Leber war relativ gering, der Fettgehalt dagegen hoch. Untersuchungen in den einzelnen Phasen des Sexualzyklus zeigten keine nennenswerten quantitativen Unterschiede von dem obengenannten Befund. Eine histochemische Schätzung ergab einen relativ niedrigen Glykogengehalt der Leber im Proestrus und im Oestrus, während im Metoestrus und Dioestrus das Gegenteil beobachtet wurde.

G e e l m u y d e n hat über die Beziehung von Leber und Stoffwechsel berichtet und meint, daß jede Verarmung der Leber an Glykogen zu einer Abwanderung des Fettes in die Leber Veranlassung gibt, wo dann erst die Umwandlung in Kohlehydrate und damit Ketonbildung eintritt. Somit gehören Glykogenarmut der Leber, Fettwanderung mit Lipaemie und Ketonurie zusammen. Ob es dabei zur Glykosurie kommt,

hängt vom weiteren Verhalten der Kohlehydrate in der Leber ab. Werden diese nicht gespeichert, so kommt es zu Hyperglykaemie und Glykosurie. Die Entscheidung, ob es dazu kommt, spricht Geelmuyden dem Adrenalin zu.

Bornstein und Vogel, Harnemann u. a., haben den Nachweis erbracht, daß eine Hyperglykaemie und Verarmung der Leber an Glykogen auch durch Vagusreizung und durch „Pilocarpin" erzeugt werden kann; aber dieser Vorgang weicht in einigen Punkten von der Adrenalinhyperglykaemie ab.

Jansseen und auch Paal berichten über eine schilddrüsenanregende Substanz im Vorderlappen, die einen direkten und von der Sexualwirkung unabhängigen Einfluß ausüben soll. Diese Substanz soll mit dem Fettstoffwechselhormon nicht identisch sein, da sie im „Prolan" nicht erhalten ist und nicht kochsalzbeständig ist.

Wenn also das Stoffwechselhormon des HVL's wirklich eine Bedeutung für die Fettverbrennung besitzt, und wenn wirklich die nach Injektion von HVL-Extrakten erzeugten Acetonkörper auf einer Fettverbrennung hinweisen, so darf man erwarten, daß das Stoffwechselhormon immer dann regulatorisch ausgeschüttet wird, wenn im Organismus Fett verbrennt. Umgekehrt aber ist anzunehmen, daß bei Zufuhr von Vorderlappenextrakten eine Verminderung des Fettgehaltes oder die Verhütung einer Verfettung der Leber eintritt, die ohne Behandlung mit Vorderlappenextrakten erfolgt wäre.

Zum Schluß wäre dann zu sagen, daß sich vorläufig nicht entscheiden läßt, ob die genannten Wirkungen der Vorderlappenextrakte auf dem Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Wirkung dem Fettstoffwechselhormon oder anderen wirksamen Stoffen des Vorderlappens zuzuschreiben sind.

Die Erforschung der Physiologie der Hypophyse befindet sich heute so in Fluß, daß fast täglich neue Erkenntnisse gewonnen werden. Wir können aber auf Grund neuester Forschungen — wie wir eben gezeigt haben — sagen, daß der Fettstoffwechsel durch hypophysäre Wirkstoffe beeinflußt wird.

Eine Fettstoffwechselsubstanz, nämlich das „Lipoitrin", ist in den Stoffwechselzentren des Hypothalamus nachgewiesen. Die Aufgabe dieses hormonal-nervösen Mechanismus scheint es zu sein, im Blut zirkulierende, noch nicht deponierte Fettüberschüsse (vor allem auch alimentär aufgenommenes Fett) von der Leber abfangen zu lassen. (Raab, Klin. Woch. 1934 — I).

Laporta hat im Tierversuch die Entstehung von Kastrationsverfettung nicht gesehen. Wie später gezeigt werden soll, hatten unsere Versuche ein anderes Ergebnis. Schaefer fand den Gesamtfettgehalt mit wässerigen Vorderlappenextrakten behandelter Mäuse vermindert; bei kastrierten Tieren war es allerdings umgekehrt.

Diese Unklarheit und Zwiespältigkeit der Ansicht haben uns veranlaßt, eine Kontrolle und wenn möglich eine endgültige Klärung der Hormonwirkungen auf die Leber in Zusammenhang mit der Kastration vorzunehmen. Die Versuche hatten folgenden Verlauf:

Methodik.

Zur Durchführung dieser Versuche wurden weibliche operativ-kastrierte Albinoratten verwendet. Zondek hat berichtet, daß die Maus in der Reaktion konstanter ist als die Ratte. Die Fettmengen der Leber sind dabei aber so gering, daß die Möglichkeit der Entstehung von Fehlern bei der quantitativen Untersuchung zu groß ist. Daher haben wir die Ratte als Versuchstier gewählt. Allerdings berichtete Zondek auch, daß die Ratte 5mal empfindlicher ist als die Maus.

Die Ratten wurden bei reichlicher Weißbrot-Milch-Ernährung gehalten. Die Injektionen der sämtlichen verwendeten Hormone erfolgten unter die Rückenhaut. Zwei Stunden, ehe die Tiere getötet wurden, erhielten sie das letzte Futter und 1 Stunde vor dem Tode die letzte Hormoninjektion. Nach bestimmten Zeitabschnitten wurden die Tiere durch einen Halsschnitt getötet und entblutet, weil durch eine Narkose eine Veränderung des Fettgehaltes eintritt.

Ein weiterer Vorteil des Halsschnittes ist eine größere Blutleere der Leber, da der geringe Fettgehalt des Blutes, das noch in der Leber zurückbleibt, absichtlich vernachlässigt wurde. Man brauchte infolgedessen zu jeder Bestimmung eine Ratte.

Alle Instrumente und Gegenstände, die in diesen Versuchen verwendet wurden, waren erst möglichst fettfrei gemacht. Glasgegenstände wurden mit Bichromat-Schwefelsäure gereinigt und mit Wasser abgespült, die Instrumente wurden erst mit Seife und Wasser gründlich gereinigt. Der Wasserentzug wurde durch 90-%-igen Alkohol erreicht. Eine darauffolgende Durchspülung mit Aether entfettete die Instrumente und Behälter.

Die Leber wurde operativ entfernt und die Gallenblase sorgfältig wegpräpariert. Das Lebergewicht wurde festgestellt, die Leber dann zerkleinert und im Brutschrank zwischen 50—60 Grad Celsius aufbewahrt, da bei höheren Temperaturen das Fett teilweise flüchtig wird. Nach ca. 36 Stunden wurde die Leber aus dem Brutschrank genommen, im Mörser zermahlen und in die zuvor abgewogene Soxhlethülse gebracht. Die Soxhlethülsen wurden zum weiteren Wasserentzug in den mit Calziumchlorid gefüllten Exsiccator gestellt. Nach weiteren 36 Stunden wurden die gefüllten Hülsen aus dem Exsiccator genommen und bis zur Gewichtskonstanz gewogen. Die Hülsen mit Leber kamen dann in den Soxhletapparat und der eigentliche Entfettungsprozeß begann. Die Kolben des Soxhletapparates wurden in ein Sandbad gestellt, um eine gleichmäßige und konstante Wärme zu erhalten. Erwärmt wurde mit einer elektrischen Platte. Die Temperatur derselben spielte keine Rolle, solange genügend Aether verdampfte. Am oberen Ende des Soxhletapparates war die Temperatur wesentlich unter 60 Grad, sodaß irgendein Fettverlust ausgeschlossen war. Als Extraktionsmittel wurde Schwefelaether verwendet, weil nach Angabe der Bonner Medizinischen Poliklinik sich

dieser Aether anderen Fettextraktionsmitteln wie z. B. Petroläther gegenüber überlegen gezeigt hatte.

Nach 48 Stunden war die Leber vollkommen entfettet. Die Fett-Aether-Lösung befand sich jetzt in dem Soxhletkolben. Das oberste Teil des Soxhletapparates wurde sorgfältig mit Aether durchspült, bis keine Fettspuren mehr sichtbar waren. Auch dieser Aether wurde in den Kolben eingegossen. Um Zeit zu gewinnen haben wir die Kolben auf dem Sandbad stehen lassen und die Aether-Fettlösung auf ca. 15 ccm verdampfen lassen.

Die Lösung wurde dann in eine vorher gewogene Abdampfschale filtriert und der Kolben solange mit Aether nachgespült, bis keine Fettspuren mehr zu sehen waren. Schließlich wurde das Filtrierpapier mit Aether nachgespült bis anzunehmen war, daß kein Fett mehr daran haftete, um so wieder irgendwelche Fettverluste zu verhüten.

Der Aether war nach 48 Stunden restlos verdampft, sodaß jetzt in der Abdampfschale das gewonnene Fett der untersuchten Leber zurückblieb. Die Fettmenge war dann leicht durch Wägung festzustellen und wurde auf die Trockensubstanz der Leber prozentual ($^0/_0$) berechnet.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse waren folgende:

Ratte No.	Gewicht	Gewicht des untersucht. Leberstücks	Bemerkungen
A	180 g	5,163 g	Kontroll-Tier
B	125 g	2,6477 g	„
C	130 g	4,580 g	„
11	165 g	8,045 g	Ratte kastriert nicht behandelt.
12	135 g	5,880 g	„ „ „ „
4	125 g	5,520 g	Ratte kastriert und behandelt.
5	105 g	1,701 g	„ „ „ „
6	140 g	5,100 g	„ „ „ „ , und Platzen des Soxhletapparates.
16	180 g	5,010 g	Ratte kastriert und behandelt.
17	125 g	5,010 g	„ „ „ „
20	160 g	5,230 g	„ „ „ „
21	155 g	4,140 g	„ „ „ „
25	170 g	5,330 g	„ „ „ „
27	125 g	6,380 g	„ „ „ „
52	180 g	5,323 g	Kontroll-Tier. Hier war ein Leber Echino coccus gefunden.
53	185 g	7,605 g	Kontroll-Tier.
54	240 g	7,307 g	„
55	190 g	6,776 g	„

Ratte No.	Dauer d. Behandlung	Art der Behandlung	% Trock.-Sub. zu Leber	% Fett zu Trock.-Sub.
A			24,665	10,4594
B			31,593	11,6440
C			28,4126	8,146
4	58 Tage	2240 E. Pregnyl in Lösungsmittel (Carbol)	28,369	7,088
5	59 „	„ „ „	28,395	6,832
6	60 „	„ „ „	29,823	8,876
11	52 „	Nur kastriert	25,3325	9,764
12	56 „	„ „	28,452	8,427
16	70 „	7,5 ccm Lösungsmittel (Carbol) f. Pregnyl	29,082	7,241
17	71 „	„ „ „	27,145	6,765
21	49 „	E. Pregnyl in 0,9 % NaCl	28,381	7,7447
20	72 „	„ „ „	28,986	6,3984
25	27 „	6,25 int. E. Progesteron	26,717	8,357
27	28 „	„ „ „	22,445	6,564
52			32,763	11,754
53			27,8764	8,986
54			29,316	8,580
55			27,789	10,091

Schlußfolgerung.

Wenn wir die Resultate betrachten, finden wir, daß die Kontrolltiere einen normalen Fettgehalt von 8,146 % — 11,644 % zu Trockensubstanz der Leber aufweisen. Mit Rücksicht auf die Behauptung von Zondek, daß die Ratte inkonstanter als die Maus ist, können wir ruhig annehmen, daß die Ergebnisse innerhalb der Fehlerquellen liegen. Das eine Resultat von 11,754 % Fett zu Leber-Trockensubstanz ist vielleicht durch das Vorhandensein eines Echinococcus zu erklären, wodurch es zu einer fettigen Degeneration der Leber, mindestens zum Teil, gekommen sein kann.

Ferner ist bemerkenswert, daß keines von den kastrierten oder sonst behandelten Tieren eine Fettmenge aufweist, die sehr nahe an dem durchschnittlichen Wert des Normaltieres von etwa 10 % Fett zu Leber-Trockensubstanz liegt.

Wir nehmen auf Grund dieser Untersuchungen und auf Grund der Beobachtungen von Zondek an, daß der normale Fettgehalt einer normalen Albinoratte zwischen etwa 9,90 % und 10,5 % liegt.

Betrachten wir die kastrierten Tiere, so kommen wir zu folgender Feststellung.

Die Kastration führt zu einer Fettverminderung der Leber, und zwar je länger die Kastration zurückliegt, desto geringer wird die vorhandene Fettmenge in der Leber. Wir können das mit Sicherheit sagen, wenn die Kastration mindestens 56 Tage zurückliegt. Im Durchschnitt ist bemerkenswert, daß überhaupt eine Fettabnahme der Leber erfolgt, wobei die Art der vorausgehenden Behandlung ohne Einfluß ist.

Da durch Hormonbehandlung der Tiere die Fettabnahme der Leber nicht verhindert werden konnte, ist die Leberfettverminderung also sicher eine Folge der Kastration.

Vielleicht ist eine etwas ausgeprägtere Fettabnahme der Leber durch Behandlung mit 2240 E. Pregnyl im Lösungsmittel (Carbol) erzielt worden. Dabei ist aber der Unterschied so fein, daß eine allgemein gültige Behauptung nur bei sehr viel zahlreicheren Versuchen aufgestellt werden kann. Sehr wirksam in derselben Richtung scheint die Behandlung mit 7,5 ccm Lösungsmittel (Carbol) für Pregnyl zu sein. Danach setzt das Carbol mit oder ohne Pregnyl eine Leberschädigung, die mit einer gesteigerten Verminderung des Leberfettes verbunden ist (Carbol-Vergiftung der Leber).

Die Werte der nur kastrierten Tiere sind durchschnittlich höher, als die nach Behandlung der kastrierten Tiere mit Vorderlappen- und Corpus-luteum-Hormon. In nur einem Falle sehen wir eine scheinbare Erhöhung des Fettgehaltes nach Behandlung mit 2240 E. Pregnyl in Carbol (Ratte Nr. 6). Dieses Ergebnis ist aber nicht zu verwerten, da bei dieser Untersuchung der Soxhletapparat geplatzt ist und so eine erhebliche Fehlerquelle entstand.

Obwohl die Menge Trockensubstanz der Leber nicht in direktem Zusammenhang mit der Fettmenge oder Fettprozent steht, ist es doch zu auffällig, daß die größte Menge Trockensubstanz mit dem größten Fettgehalt zusammenfällt und ebenso die geringste Menge Trockensubstanz fast mit dem kleinsten Fettgehalt.

Unserer Meinung nach weisen diese Versuche auf eine bestimmte Folge der Kastration hin und zwar im Sinne einer Verminderung des Leberfettes.

Spätere ausgiebigere und zahlreichere Tierversuche in dieser Richtung vermögen wohl diese Verhältnisse weiter zu untersuchen und zu klären.

Zusammenfassung.

1. Die Menge Trockensubstanz der Leber steht nicht in direktem Zusammenhang mit der gewonnenen Fettmenge.
2. Die Menge Trockensubstanz und der Fettgehalt der Leber sind durch das Gewicht des Tieres nicht beeinflußt.
3. Eine Kastration führt nach 56 Tagen zu einer Abnahme des Fettgehaltes der Leber.
4. Der wirksamste Einfluß im Sinne der Fettabnahme der Leber wurde durch Injektion von 7,5 ccm Lösungsmittel (Carbol) für Pregnyl und 2240 Einheiten Pregnyl in Lösungsmittel (Carbol) erzielt. (Carbol-Vergiftung!).

Literatur.

Albrieux, Buno, Engel und Moralò-Monaro: Klin. Wo. 1936, Nr. 1.
Anselmino und Hoffmann: Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 111, 1935.
Anselmino und Hoffmann: Kli. Wo. 1931, Nr. 52, Seite 2380, 2393.
Blöch: Ztschr. f. Kli. Med. 117, 210 (193).
Bock; Münch. Med. Wo. 1936.
Bokelmann und Scheringer: Arch. f. Gyn. 152, 1933.
Bokelmann, Dieckman, Kaufmann und Scheringer: Zbl. f. Gyn. 1932, Nr. 4.
Bokelmann: Zbl. f. Gyn. 1931, Nr. 41, Seite 3028.
Fauvet: Zbl. f. Gyn. 1931, Nr. 39.
Hari: Physiol. Chemie 1932, Seite 220.
Herxheimer: Path. Anatomie 1927, Seite 438, 309.
Jansseen und Loeser: Kli. Wo. 1931, Nr. 2.
Kraul: Arch. f. Gyn. 148, 1932.
Laghi: Ztschr. f. Gyn. (zit. Arch. Obstet. 1933, H. 3).
Laporta: Kli. Wo. 1934, Nr. 1 (zit. Arch. di Sci. Biol. 17, 327 [1932]. Ref. Kongreßbrt. Inn. Med. 71, 94, 1933).
Mautner: Kli. Wo. 1924, Seite 2369.
Raab: Kli. Wo. 1934, Nr. 1.
Schaefer: Kli. Wo. 1934, I (zit. Arch. f. Exp. Path. 160, 628 [1931]).
Steppuhn: Münch. Med. Wo., 1936 (zit. Wiener Arch. Inn. Med. Bd. 26, 1934).
Zondek: Kli. Wo. 1930 Nr. 9, Seite 393.

Lebenslauf.

Am 13. November 1909 wurde ich, Joseph Hurvitz, als Sohn des Fabrikanten Louis Hurvitz und seiner Ehefrau Martha, geb. Sklarinsky, geboren zu New York, New York, USA. Ich besuchte „Townsend Harris Hall High School", New York (Gymnasium) und danach „The College of the City of New York" in New York, New York, 4 Jahre lang. Im Wintersemester 1932 begann ich mein medizinisches Studium an der Universität Bonn und habe alle Semester an dieser Universität verbracht. Ich lege das Rigorosum nach Ende meines letzten Semesters (W.-S. 1937/38) ab.